ITEM 185 : DEFICIT IMMUNITAIRE

Déficit immunitaire : - **Primitif = héréditaire** : maladie rare (< 1/5000 naissance), près de 200 maladies décrites
- **Secondaire** : plus fréquent, surtout chez l'adulte
- Peut toucher **l'immunité humorale** et/ou **cellulaire**, ainsi que **l'immunité innée**
- Facteurs de risque associé de déficit immunitaire : état pathologique (**dénutrition, maladie chronique, diabète**…) ou physiologique (**grossesse, vieillissement**), **intoxication (alcoolisme, tabagisme)**

Signe évocateur

Antécédents familiaux ou personnels

- **Antécédents familiaux** : déficit immunitaire héréditaire, consanguinité
- **Antécédents personnels évocateurs** : pathologie rénale ou digestive d'origine systémique, auto-immune, néoplasie (cancer solide ou hémopathie), pathologie infectieuse chronique ou récidivante…

Infection

Caractéristique évocatrice : - **Récidivant**
- **Atypique** : sévère, chronique, échec de traitement, rechute précoce
- **Topographie** et **microbiologie** particulier (germe opportuniste…)

Orientation selon l'infection

- **Infections à répétition des voies aériennes supérieures** (otite, sinusite) et/ou **pulmonaire** (pneumopathie) à **bactéries encapsulées** (pneumocoque, *Haemophilus*, méningocoque) : hypogammaglobulinémie
- **Infection digestive à *Salmonella, Giardia*…** : déficit humoral
- **Infection bactérienne cutanéo-muqueuse** à **germes pyogènes** ou **entérobactéries** (angine fébrile nécrotique) : neutropénie
- **Infection opportuniste** (toxoplasmose cérébrale, infection à CMV, pneumocystose, cryptococcose, infection à mycobactérie atypique) : déficit en lymphocytes T
- **Infections virales** (encéphalite herpétique, papillomavirus) : déficit en lymphocyte T
- **Infection récurrente des épithéliums de surface en contact avec l'environnement** (tube digestif, peau, poumon) à **bactéries pyogènes** (*S. aureus, Pseudomonas*) ou à **champignons filamenteux** (*Aspergillus*…) : déficit de phagocytose

Orientation selon l'agent infectieux

- **Pneumocoque, pyogène** (infection invasive) : hypogammaglobulinémie, asplénie/splénectomie, déficit en complément, déficit de l'immunité innée par déficit de signalisation (TLR) et du récepteur de l'IL1 (IRAK4, MyD88, NEMO)
- **Candidose** : infection VIH, hémopathie maligne, corticothérapie prolongée, allogreffe de moelle osseuse, granulomatose septique chronique, IL17RA, IL17F ou STAT1 (candidose cutanéo-muqueuse chronique), CARD9 (candidose invasive)
- **Tuberculose** : hémopathie, cancer, immunosuppresseur, anti-TNFα, corticothérapie, infection VIH, insuffisance rénale, malnutrition, anomalie génétique de la boucle interféron gamma/IL12
- **Mycobactérie atypique** : infection VIH, hémopathie, immunosuppresseur, allogreffe de moelle
- **HSV** : déficit génétique de TL3, de signalisation de TLR3, déficit en UNC93B1
- **HPV** : mutation CXCR4 (syndrome WHIM), déficit en EVER1 ou 2
- **Pneumocystose** : infection VIH, leucémie lymphoïde chronique, maladie systémique traitée par immunosuppresseur, allogreffe de moelle osseuse, déficit immunitaire combiné
- **Toxoplasmose cérébrale/disséminée** : infection VIH, hémopathie, déficit immunitaire combiné
- **Lambliase** (giardiase) : infection VIH, DICV, déficit en IgA
- **Cryptosporidiose, microsporidiose** : infection VIH, greffe de moelle osseuse
- **Cryptococcose** : infection VIH, hémopathie, transplantation, corticothérapie
- **Anguillulose** : corticothérapie, immunosuppresseur, transplantation, allogreffe de moelle

Pathologie non infectieuse

- **Manifestation auto-immune** : cytopénie auto-immune, lupus systémique, arthrite, vitiligo…
- **Lymphoprolifération** : ADP, splénomégalie, hépatomégalie, hyperplasie lymphoïde
- **Tumeur** : hémopathie, thymome…
- **Granulomatose** « sarcoïdose-like »

Anomalie biologique

NFS

- **Agranulocytose** : cause médullaire (leucémie, chimio, radiothérapie), toxique ou infectieuse
- **Neutropénie chronique** : cause auto-immune ou déficit immunitaire primitif
- **Anémie** et/ou **thrombopénie** : surtout en cas de déficit immunitaire secondaire (myélome…), parfois dans certains déficits immunitaires primaires (déficit humoral type DICV ou combiné)
- **Lymphopénie < 1,5 G/L** : déficit immunitaire cellulaire → **phénotypage lymphocytaire**
- **Corps de Howell-Joly** au frottis sanguin : splénectomie ou asplénie fonctionnelle d'hémopathie maligne ou bénigne (sphérocytose, drépanocytose, thalassémie majeure)
- **Microplaquettes** : syndrome de Wiskott-Aldrich

EPS

- **Hypogammaglobulinémie < 5 g/L** → à compléter par un dosage pondéral des principales classes d'Ig, voire des sous-classes d'IgG

DEFICIT IMMUNITAIRE SECONDAIRE

- Déficit immunitaire secondaire : plus fréquent que les déficits primitifs à l'âge adulte ➙ à évoquer en priorité

<table>
<tr><td>Principales causes</td><td colspan="3">- Infection VIH
- Iatrogène : - Corticothérapie prolongée
- Immunosuppresseur
- Biothérapie (rituximab, anti-TNFα…)
- Radiothérapie
- Greffe de moelle osseuse
- Splénectomie ou asplénie
- Insuffisance rénale, syndrome néphrotique
- Insuffisance hépato-cellulaire
- Perte digestive : entéropathie exsudative, lymphangiectasie intestinale primitive (maladie de Waldmann)
- Hémopathie : notamment myélome multiple et leucémie lymphoïde chronique
- Cancer</td></tr>
<tr><td rowspan="7">Orientation</td><td rowspan="6">Lymphopénie</td><td>↘ Production</td><td>- Carence en zinc : malnutrition, rénale, gastro-intestinale, alcoolisme</td></tr>
<tr><td>Excès de catabolisme</td><td>- Médicaments
- Radiothérapie
- Infection virale : VIH, CMV, rougeole, grippe…
- Lupus systémique</td></tr>
<tr><td>Redistribution</td><td>- Granulomatose : sarcoïdose, maladie de Wegener, maladie de Crohn…</td></tr>
<tr><td>Perte excessive</td><td>- Entéropathie exsudative
- Chylothorax</td></tr>
<tr><td>Cause multifactorielle</td><td>- Infection virale ou bactérienne, tuberculose
- Hypercorticisme
- Génétique (ethnique)
- Lymphopénie CD4 idiopathique</td></tr>
<tr><td>Mécanisme inconnu</td><td>- Insuffisance rénale chronique (chez le dialysé)
- Lymphome
- Cancer solide
- Syndrome de Goujerot-Sjögren</td></tr>
<tr><td>Hypo-gamma-globulinémie</td><td colspan="2">- Iatrogène :
. Immunosuppresseur : azathioprine, ciclosporine, corticoïdes, cyclophosphamide,
. imatinib, rituximab
. Autres : D-pénicillamine, sels d'or, sulfasalazine, antiépileptique, chlorpromazine, clonazépam, captopril, chimiothérapie, échange plasmatique, radiothérapie
- Infection : virose, parasitose
- Néoplasie :
. Myélome multiple
. Lymphome
. Leucémie lymphoïde chronique ou autre lymphoprolifération chronique
. Leucémie
. Thymome (syndrome de Good)
- Chromosomique : syndrome 18q-, monosomie 22, trisomie 8, trisomie 21
- Pertes excessives : syndrome néphrotique, entéropathie exsudative, dermatose étendue
- Dénutrition protéino-énergétique
- Asplénie
- Déficit en transcobalamine II
➙ Cryoglobulinémie : fausse hypogammaglobulinémie</td></tr>
</table>

DEFICIT IMMUNITAIRE PRIMITIF

Déficit humoral

= Diminution ou défaut de production des Ac : plus fréquent des déficits immunitaires primitifs chez l'adulte
- Sévérité variable :
  . Absence totale de lymphocyte B : **agammaglobulinémie**
  . Déficit en plusieurs classes d'Ig : **déficit immunitaire commun variable**
  . Déficit isolé de production : **déficit en IgA**, en **sous-classe d'IgG**, en Ac anti-polysaccharidique…
- Généralement révélé par des **infections des voies aériennes supérieures** et **des voies respiratoires**

Déficit en IgA

= Déficit immunitaire primitif le plus fréquent (1/7000), asymptomatique
- Parfois associé à des manifestations auto-immunes : **lupus systémique, maladie cœliaque**
- Peut évoluer vers un **déficit en sous-classes d'Ig**, puis vers un **déficit immunitaire commun variable**

Déficit immunitaire commun variable

= **DICV** : groupe hétérogène d'affections caractérisées par un **déficit profond en Ig**, conséquence d'un **défaut intrinsèque des lymphocytes B** et/ou d'un **déficit de la co-stimulation lymphocytaire T**
- Plus fréquent des déficits immunitaires humoraux symptomatiques : 1/25 000 à 1/50 000
- Diagnostic généralement entre 20 et 40 ans

C

- **Infection** (quasi-constante) : principalement des **voies aériennes supérieures** et **inférieures**, à **germe encapsulé** (notamment pneumocoque), à l'origine d'une **dilatation des bronches**
- **Diarrhée chronique** (25 à 50% des cas) : **infectieuse** (*Giardia, Salmonella, Campylobacter*) ou plus rarement par **hyperplasie folliculaire lymphoïde**
- **Complication auto-immune** (25-30%) : **cytopénie auto-immune** (AHAI et PTI), parfois révélatrice, ou **thyroïdite**, **lupus**, **Gougerot-Sjögren**, **psoriasis**, **maladie de Biermer**…
- **Syndrome lymphoprolifératif** (30-40%) : **hyperplasie lymphoïde bénigne**, voire **lymphoprolifération maligne,** à l'origine d'une splénomégalie et poly-adénopathie
- **Granulomatose *sarcoïdose-like*** (10-20%)
- Risque augmenté d'**adénocarcinome gastrique**

DD

- Hypogammaglobulinémie secondaire
- Autre déficit immunitaire primitif avec hypogammaglobulinémie

PC

1ère intention
- **NFS** avec **frottis sanguin**
- **Dosage pondérale des IgG, IgA** et **IgM**
- **Protéinurie des 24h** : éliminer un syndrome néphrotique

2nde intention
- **Dosage des sous-classes d'IgG** (1 à 4)
- **Ac post-infectieuse/vaccinal** :
  . **Ac anti-Ag protéique** : toxine diphtérique, toxine tétanique, *Haemophilus*, iso-hémagglutinine
  . **Ac anti-Ag polysaccharidique** : pneumocoque
- **Quantification en cytométrie de flux des lymphocytes circulants T, B et NK**
- **Tests de prolifération lymphocytaire** (mitogènes et antigènes)

3ème intention
- **Sous-population lymphocytaire B** (cytométrie de flux) = recherche d'une diminution des B mémoires switchées et de modifications d'autres sous-populations B

Critères

- ≥ 1 élément clinique : **susceptibilité aux infections, manifestation auto-immune, maladie granulomateuse, lymphoprolifération polyclonale inexpliquée** et/ou **antécédents familiaux**
- **Diminution marquée des IgG et des IgA**
- ≥ 1 élément biologique : - **Faible réponse vaccinale** (et/ou absence d'iso-hémagglutinine)
  - **Baisse < 70% des cellules mémoires switchées B**
- Exclusion des autres causes d'hypogammaglobulinémie secondaire
- **Age > 4 ans**
- En l'absence de déficit profond en lymphocytes T

Agamma-globulinémie de Bruton

- **Agammaglobulinémie liée à l'X** (plus fréquente) = mutation du gène codant la **tyrosine-kinase de Bruton (BTK)** → absence complète d'Ig et de lymphocytes B circulants : uniquement les garçons, au cours de la 1ère année de vie (disparition des Ac maternels), **infections invasives bactériennes/virales**
- **Agammaglobulinémie autosomique récessive** (rare) : tableau clinique semblable, peut toucher la fille

<table>
<tr><td rowspan="8">Déficit humoral</td><td colspan="2">Syndrome hyper-IgM</td><td colspan="2">= SHIGM : ↗ des IgM sériques avec ↘ IgG et IgA, et taux de lymphocytes B normal
- Déficit en CD40 (transmission récessive) ou en CD40-L (transmission liée à l'X) : susceptibilité aux infections bactériennes communautaires et opportunistes
- Déficit des protéines AID et UNG (transmission récessive) : susceptibilité aux infections bactériennes communautaires, manifestations auto-immunes</td></tr>
<tr><td colspan="2">Déficit en sous-classe d'IgG</td><td colspan="2">- Infections ORL et pulmonaires d'origine bactérienne ou virale, ou parfois asymptomatique
➙ A évoquer en cas de : - Concentration normale ou subnormale des IgG
- Déficit isolé en IgA chez un patient symptomatique</td></tr>
<tr><td rowspan="4">CAT devant une hypo-gamma-globulinémie</td><td colspan="3">= Gammaglobulines < 5 g/L : à l'EPP ou au dosage pondérale des Ig (IgG, IgA et/ou IgM)</td></tr>
<tr><td>1ère étape</td><td colspan="2">➙ Eliminer une cause d'hypogammaglobulinémie secondaire
- Antécédents familiaux et personnels, prise médicamenteuse, examen clinique
- Immuno-fixation ± dosage des chaînes légères sériques : Ig monoclonale
- Protéinurie des 24h ± EPU : syndrome néphrotique, perte rénale
- TDM thoracique : thymome (syndrome de Good)
- Echographie/TDM abdomino-pelvien, frottis sanguin : splénomégalie, asplénie
- Cryoglobulinémie si contexte évocateur (purpura, arthralgie, neuropathie périphérique)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2nde étape</td><td colspan="2">➙ Rechercher un déficit humoral primitif ± combiné
- Dosage pondérale des classes d'Ig (IgG, IgA et IgM) et des sous-classes d'IgG
- Sérologies vaccinales et/ou post-infectieuses</td></tr>
<tr><td>Phénotypage lymphocytaire</td><td>= En cytométrie de flux : - Lymphocyte B = CD19+ et CD20+
- Lymphocyte T = CD3+ et CD4+/CD8+
- Lymphocyte NK = CD16+ et CD56+
- LT absents : déficit immunitaire combiné sévère (DICS)
- LB absents : agammaglobulinémie, généralement liée à l'X (de Bruton)
- Diminution isolée des LT : déficit immunitaire combiné
- LT normaux, LB ↘/normaux : déficit de l'immunité humoral (DICV, SHIGM)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">TTT</td><td colspan="2">Immunoglobulines polyvalentes</td><td>= Systématique : par voie IV (/2 à 3 semaines) ou SC (2/semaine), objectif IgG > 7 g/L
- Protection contre les infections graves (septicémie, méningite à pneumocoque…)
- Initiation en milieu hospitalier, puis poursuivi en ambulatoire (SC) ou hospitalier (IV)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Mesures associés</td><td>- Antibiothérapie systématique en cas d'épisode infectieux : précoce, prolongée, adaptée au germe ou efficace sur les germes fréquents et selon les atcds du patient
- Vaccination : - Vaccins inertes : efficacité altérée, voire nulle si IgG < 2 g/L
- Vaccins vivants : contre-indiqués en cas de DICV
- Kinésithérapie respiratoire si dilatation des bronches, arrêt du tabac impératif</td></tr>
<tr><td colspan="5">DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE</td></tr>
<tr><td colspan="4">DICS = associe déficit immunitaire humoral et cellulaire : révélation généralement dans l'enfance
- Souvent dès les 1ers jours de vie : infections bactériennes, virales et fongiques
- Formes parfois plus frustes, découvertes à l'âge adulte</td></tr>
<tr><td colspan="2">Anomalies de développement thymique</td><td colspan="2">- Syndrome de Di-George (anomalie de développement des 3ème et 4ème arcs branchiaux) : anomalie cardiaque, quasi-absence de développement du thymus ou des parathyroïdes, dysmorphie faciale discrète caractéristique, lymphopénie profonde portant sur les lymphocytes T ± expansion aux B
- Mutation de FOXN1 : absence de développement thymique, troubles marqués des phanères, absence de réponse proliférative lymphocytaire</td></tr>
<tr><td colspan="2">Anomalie du métabolisme des précurseurs lymphoïdes</td><td>Anomalie du métabolisme des purines</td><td>Déficit en ADA</td><td>= Adénosine déaminase : 15% des DICS, tableau variable selon l'activité enzymatique résiduelle
- DICS dans les formes sévères
- Pauci-symptomatique, de révélation tardive dans les formes légères
- Signes associés : anomalies squelettiques pseudo-rachitiques
- Lymphopénie B et T</td></tr>
</table>

DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE			**Déficit en PNP**	= **Purine nucléoside phosphorylase** : plus rare - Signes associés : **atteinte neurologique, auto-immunité** - **Lymphopénie** uniquement **T**
		Dysgénésie réticulaire		= Cause rare de DICS, rapidement mortelle en l'absence de greffe de moelle - **Surdité sensorielle** - **Défaut des lignées myéloïdes** et **lymphoïdes** et de **développement thymique**
	Anomalie de synthèse du TcR et BcR	= Défaillance de recombinaison des segments variable, diversité et jonction des régions variables des immunoglobulines ou du TcR → **lymphopénie T et B**, avec lymphocytes NK matures et fonctionnels - **Alymphocytose autosomique récessive** (mutation RAG 1/2) - Autres : **mutation NHEJ, DNA-PKcs, Artemis, DNA-ligase IV, XLF/Cernuunos** → Parfois à l'origine d'un **syndrome d'Ommens** (déficit en RAG 1/2, Artemis, LIG4, ADA) : **érythrodermie, alopécie, hépatosplénomégalie, poly-adénopathies, manifestations auto-immunes, hyper-IgE, expansion polyclonale des LT**		
	Déficit de réponse cytokinique	- **Déficit en chaîne γc** (commune aux récepteurs IL2, 4, 7, 9, 15, 21) : DICS lié à l'X - **Déficit en chaîne α du récepteur à l'IL7** - **Déficit en Jak3**		
	Syndrome de Wiskott-Aldrich	= **Mutation du gène WASP** : lié à l'X		
		C	- **Susceptibilité accrue aux infections bactériennes, virales** (HSV, CMV) et **fongiques** - Syndrome hémorragique : **thrombopénie** avec **microplaquettes** - **Eczéma** - **Manifestations auto-immunes** (70%) : **cytopénie, vascularite, arthrite, uvéite, MICI**… - Risque augmenté de **lymphoprolifération maligne**	
		Bio	- Diminution progressive des lymphocytes avec l'âge - **Prolifération lymphocytaire T** altérée, avec lymphocytes B en nombre normal - **Réponse vaccinale altérée** aux vaccins polysaccharidiques - Diminution des **IgM** ± des **IgA** et augmentation des **IgE**	
	Autres causes de DICS	- **Défaut d'expression d'une chaîne δ, γ et ε constitutive du complexe CD3** - **Déficit dans le motif kinase du CD45** - **Déficit de ZAP-70** : déficit sélectif en LT CD8+, avec LT CD4+ anergiques - **Déficit de présentation antigénique et d'expression du CMH de classe I des LT** (mutation TAP)		
Autres déficits immunitaires	Déficit qualitatif de phagocytose	**Granulomatose septique chronique**		= Mutation de gènes codants la NADPH-oxydase : lié à l'X (80%), ou parfois autosomique récessif (20%), manifestations généralement dans l'enfance - **Infections à répétition, sévères** : **abcès cutané**, **pulmonaire**, **hépatique**, **osseux** - **Granulomatose disséminée aseptique** : tube digestif (**sténose viscérale**), manifestations auto-immunes (**lupus discoïdes, lupus systémique**)
		Déficit d'adhérence leucocytaire		= Concerne surtout les PNN (incapacité de migration dans les tissus infectés) - **Retard à la chute du cordon ombilical** - **Infections bactériennes** et **fongiques** précoces
	Neutropénie	- **Episodes fébriles** et **infections des tissus cutanés ou sous-cutanés** à BGN		
		Neutropénie congénitale		- **Mutation du gène HAX1** (récessive) = **maladie de Kostmann** : neutropénie isolée **- Mutation du gène SDBS** (récessive) = **syndrome de Shwachman-Diamond-Bodian** : neutropénie avec **insuffisance pancréatique** et **anomalies osseuses**
		Neutropénie cyclique		= **Mutation du gène ELA2** : forme autosomique dominante - Périodes de neutropénie profonde de **3 à 6 jours**, tous les **21 jours**

<table>
<tr><td rowspan="10">Déficit en complément</td><td>Déficit de la voie classique</td><td colspan="2">= Déficit en C2 (plus fréquent), C3 ou C4 : transmission autosomique récessive
- Susceptibilité aux infections à bactérie encapsulée : pneumopathie, méningite, septicémie
- Manifestations auto-immunes : - Lupus systémique : déficit en C1q, C4 ou C2
- Glomérulopathie membrano-proliférative : déficit en C3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Déficit de la voie alterne</td><td>Déficit en facteur H ou en facteur I</td><td>= Transmission autosomique récessive
- Susceptibilité aux infections à bactérie encapsulée
- Déficit en facteur H : glomérulopathie membrano-proliférative, SHU</td></tr>
<tr><td>Déficit en properdine</td><td>= Transmission liée à l'X
- Susceptibilité aux infections à méningocoque W135, X, Y, Z ou non groupable</td></tr>
<tr><td>Déficit voie terminale</td><td colspan="2">= Déficit en C5, C6, C7, C8 ou C9 : transmission autosomique récessive
- Susceptibilité aux infections systémiques, volontiers récurrentes, à méningocoque</td></tr>
<tr><td>Déficit en C1 inhibiteur</td><td colspan="2">= Angiœdème bradykinique : œdème circonscrit, blanc, non prurigineux, souvent digestif
- Déficit quantitatif ou fonctionnel :
. Héréditaire (90%) : chez l'enfant ou l'adolescent
. Acquis : gammapathie monoclonale, hémopathie lymphoïde</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Exploration</td><td>CH50</td><td colspan="2">= Activité fonctionnelle de la voie classique C1, C2, C4 et de la voie finale C5 à C9 :
- ↗ : Synthèse de complément : syndrome inflammatoire
- ↘ :
. Consommation du complément : lupus, cryoglobulinémie, IHC, syndrome néphrotique, sepsis
. Déficit congénital en complément</td></tr>
<tr><td>C3, C4</td><td colspan="2">- ↗ : syndrome inflammatoire
- ↘ : consommation du complément ou déficit en complément de la voie classique
- ↘ isolée du C4 : consommation modérée du complément ou déficit en C1 inhibiteur
- ↘ isolée du C3 : déficit en C3 ou en complément de la voie alterne (facteur H, I, Ac anti-facteur H)</td></tr>
<tr><td colspan="2">- Dosage des autres fractions de la voie classique et finale (en 2nd intention) : C1, C2, C5, C5, C6, C7, C8, C9
- C1 inhibiteur : dosage pondéral et test fonctionnel
- Dosage de l'AP50 : activité fonctionnelle de la voie alterne
- Dosage des composants D, H, I et de la properdine en cas d'anomalie de l'AP50</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Autres</td><td rowspan="2">Syndrome d'activation lympho-hystiocytaire (SALH)</td><td colspan="2">- Associe : syndrome fébrile, organomégalie, cytopénies, hyperferritinémie, ↗ LDH
- Histologie (myélogramme, biopsie ganglionnaire, hépatique ou splénectomie) : hémophagocytose</td></tr>
<tr><td>Cause</td><td>- Secondaire (majorité) : infection, néoplasie, médicament, maladie systémique auto-immune (lupus), maladie inflammatoire (maladie de Still)
- Déficit immunitaire primitif (rare) : lymphohistiocytose familiale, maladie de Chediak-Higashi, syndrome de Griscelli, syndrome de Purtilo</td></tr>
<tr><td>Défaut de l'axe IL12-IFNγ</td><td colspan="2">- Susceptibilité aux infections mycobactériennes précoces ou récidivantes : infection sévère à BCG (BCGite), infection à mycobactérie, infection à salmonelle</td></tr>
<tr><td>Défaut de régulation de la réponse immunitaire</td><td colspan="2">- Syndrome d'activation macrophagique
- Syndrome lymphoprolifératif
- Manifestations auto-immunes ou auto-inflammatoires à début précoce
- Dosage des Ig et phénotypage lymphocytaire généralement peu perturbé

Syndrome ALPS : = Déficit en apoptose : mutation du gène Fas ou Fas ligand
- Organomégalie avec ADP, splénomégalie
- Hyperlymphocytose périphérique et tissulaire avec lymphocytes T doubles négatifs (CD4-/CD8-), et hyperlymphocytose T et B
- Lymphoprolifération, hypergammaglobulinémie polyclonale, cytopénies auto-immunes, auto-Ac</td></tr>
</table>

Autres	Défaut de régulation de la réponse immunitaire	**Syndrome APECED**	= Mutation du gène AIRE : **poly-endocrinopathie auto-immune de type 1** - **Atteintes endocriniennes auto-immunes** : **insuffisance parathyroïdienne, surrénalienne** et **ovarienne** - **Candidose cutanéo-muqueuse chronique** - **Dystrophie dentaire et unguéale**, avec **vitiligo**
		Syndrome IPEX	= Mutation du gène Foxp-3 : affection rare, liée à l'X - **Entéropathie auto-immune**, **diabète de type 1, eczéma, hypothyroïdie, AHAI, infections récurrentes, glomérulonéphrite extramembraneuse** - Décès rapide < 2 ans